

应激反应的影响[D]. 辽宁:大连医科大学,2013.

- [18] Tihan D, Totoz T, Tokocin M, et al. Efficacy of laparoscopic transversus abdominis plane block for elective laparoscopic cholecystectomy in elderly patients[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(2):139-144.
- [19] Gasanova I, Grant E, Way M, et al. Ultrasound-guided Transversus abdominal plane block with multimodal analgesia for pain management after total abdominal hysterectomy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(1):105-111.
- [20] 申中秋. 不同麻醉手术对老年人血糖的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2001, 10(7):599-601.
- [21] 伍元川, 姚爱军. TAP 对腹腔镜子宫切除患者血浆皮质醇的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(7):949-951.

- [22] Zafar N, Davies R, Greensalde GL, et al. The evolution of analgesia in an 'accelerated' recovery programme for resectional laparoscopic colorectal surge anastomosis [J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(2):119-124.
- [23] Jankovic Z, Ahmad N, Ravishankar N, et al. Transversus abdominis plane block; how safe is it[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5):1758-1759.
- [24] Griffiths JD, Barron FA, Grant S. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(6):853-856.
- [25] 王曼. 腹横肌阻滞临床应用进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(3):336-338.

(收稿日期:2016-03-16 修回日期:2016-06-23)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.041

水飞蓟素纳米给药系统最新研究进展*

杨廷音¹, 何静^{1△}综述, 孙化富²审核

(1. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401331; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院 401121)

[关键词] 水飞蓟素; 纳米给药系统; 进展

[中图分类号] R944

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4298-03

水飞蓟素(Silymarin, Sly)主要含有水飞蓟宾、水飞蓟亭、异水飞蓟宾和水飞蓟宁,其主要活性成分为水飞蓟宾。Sly 在欧洲和亚洲国家作为治疗各种肝脏疾病如肝炎、肝硬化和保护肝脏免受化学和环境毒素伤害的一种传统药物已超过 2000 年。进一步的研究表明, Sly 在癌症不同病变阶段, 包括抑制肿瘤生长、抑制血管再生、化疗增敏, 以及抑制发病和转移中扮演关键角色, 对肝癌、前列腺癌、结肠癌、膀胱癌、肺癌、睾丸癌、宫颈癌、乳腺癌和肠腺癌等具有抗癌活性, 还可用于糖尿病肾病的治疗^[1]。然而 Sly 疏水疏油, 口服经肝肠循环后只有 20%~50% 被胃肠道吸收并快速代谢消除, 因此其生物利用度极低(大鼠 0.73%)^[2]。纳米给药系统(nanoparticle drug delivery system, NDDS)的研究和开发将改善药物的水溶性和脂溶性, 提高其生物利用度。本文对水飞蓟素纳米给药系统(Sly-NDDS)的最新研究进展进行综述。

NDDS 是指药物与药用材料一起形成的粒径为 1~1 000 nm 的药物输送系统。与传统剂型相比, NDDS 可以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度, 防止物理和化学降解, 增强稳定性和药理活性, 在实现靶向给药、缓释给药、降低药物毒副作用等方面具有良好的应用前景^[3-4]。21 世纪, 对 Sly-NDDS 的研究报道主要有微乳和纳米乳, 含自微乳药物传递系统(self-microemulsifying concentrated microemulsion, SCM)、过饱和自乳化疗药物传递系统(supersaturatable self-emulsifying drug delivery system, S-SEDDS); 纳米混悬液, 借助纳米超微化技术直接获得纳米级粒径的粉体、胶束及其他。最近研究表明水飞蓟宾纳米粒是治疗癌症更有效的药物传递系统^[5]。目前, 对 Sly-NDDS 的研究主要集中在高分子材料纳米粒(nanoparticles, NPs)和纳米脂质体。

1 高分子材料 NPs

1.1 载药纳米粒 研究主要集中在高分子材料纳米粒。载药

材料主要分为非生物降解型聚合物和生物降解型聚合物, 目前 Sly 载药纳米粒报道不多。2011 年 El-Sherbiny 等^[6]制备 Sly 生物可降解 pH 敏感海藻酸钠聚乳酸乙醇酸(PLGA)纳米水凝胶口服给药系统。研究者先将 Sly 包裹成粒径为 266 nm 的纳米粒, Sly 溶解度由 0.5 mg/mL 显著提高至 290 mg/mL, 再将纳米粒包裹于钙离子交联海藻酸钠矩阵中, 开发出一系列可生物降解的 pH 敏感水凝胶微粒。此微粒不同干燥方式粒径不一, 粒径约在 900~1 500 μm, 封装率 71.4%~88.7%, 为肠道缓释剂, 显著增加了 Sly 的溶解度和生物利用度。

2012 年, Cao 等^[7]利用乙氧基硅烷和辛基酚聚氧乙烯醚, 采用反相微乳法制备 NPs, 而后用碳酸钠(Na₂CO₃)溶液超声腐蚀获得多孔二氧化硅纳米粒(PSNs), 而后浸入 Sly 乙醇溶液中, 搅拌 24 h 获得 Sly-PSNs, 同法制得 Sly-SNs。研究人员还进一步将 Sly、Sly 固体分散体、Sly-PSNs、羟丙基甲基纤维素 K4M(HPMC K4M)和低取代羟丙基纤维素(L-HPC)按处方混匀湿法制粒装入胶囊, 从而得到为期 3 d 的 Sly 缓释剂胶囊。制得 Sly-PSNs 粒径在 50~60 nm, 药物浓度达到 68.52%, 比格犬按 21.2 mg/kg 剂量给药, 血药峰浓度(C_{max})、血药浓度达峰时间(T_{max})、消除半衰期(T_{1/2})、0~1 h 取样的血药浓度-时间曲线下面积(AUC₀₋₁)分别为 241.2 ng/mL、24 h、22.3 h、14 330.1 ng·h⁻¹·mL⁻¹。体外释放实验结果显示, 在人工胃液中, Sly-SNs 0.5 h 和 4 h 累积释放度分别为 78.5% 和 84.9%, 而在人工肠液中, Sly-SNs 2 h 累积释放度为 99.5%, 4 h 为 99.7%。而 Sly-PSNs 72 h 持续并完全释放, Sly-PSNs 具有明显的缓释效果^[8]。

Yang 等^[9]用水不溶性多孔玻璃膜(SPG 膜)乳化和喷雾干燥技术制备了粒径 210 nm 的 Sly 固体纳米粒, 15 min 内 Sly 溶出近 80%, 为市售样品的 3 倍, AUC 为市售样品的 1.3 倍,

* 基金项目:重庆市科技攻关计划(cstc2012gg-yyjs10008)。 作者简介:杨廷音(1980—), 工程师, 硕士, 主要从事从药学研究。 △ 通讯作者, Tel:18623152266; E-mail:18623152266@qq.com.cn。

具有更好的溶解性和生物活性。2014 年, Pooja 等^[10]制备了壳聚糖-三聚磷酸钠水飞蓟素纳米囊, 粒径 (263.7 ± 4.1) nm, Zeta 电位 (37.4 ± 1.57) mV, 包封率 $(82.94 \pm 1.82)\%$, 纳米囊与水飞蓟素相比, 显示溶解性及对人前列腺癌细胞毒性更强。同年, Snima 等^[11]用水单乳溶剂蒸发技术制备了水飞蓟素的 PL-GA 纳米粒以提高 Sly 对前列腺癌的疗效。所制备的 NPs 小于 300 nm, 包封率为 60%, 载药量 13%。

1.2 阳离子乳化纳米粒 2014 年 Kabir 等^[12]用 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液配制 1 mmol/L 的 Sly 溶液, 滴加到 5 mL 0.1 mmol/L 的四氯化金(HAuCl_4)中, 室温搅拌 4 h 后离心收集水飞蓟素金纳米粒(ScAuNPs)。该纳米粒 Sly 与 Au 以络合形式结合, 粒径 20 nm, Sly 溶解度和生物利用度分别增加 4 倍和 6 倍, 治疗急慢性肝损伤更有效。

1.3 肝靶向纳米粒 2015 年 Guhagarkar 等^[13]制备了聚乙烯酯水飞蓟素纳米粒(PES-SIM NP)和经普鲁兰糖表面改性的聚乙烯酯水飞蓟素纳米粒(PES-SIM-PUL), 并证实了二者在四氯化碳诱导的大鼠肝毒性模型中的肝保护作用, 肝组织病理学评价进而显示 PES-SIM-PUL 与 PES-SIM NP 在降低血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶(SGOT)、血清谷氨酸丙酮酸转氨酶(SGPT)和碱性磷酸酶(ALKP)水平中具有明显差异($P < 0.01$), 证明普鲁兰糖可作为肝靶剂。

2 纳米脂质体

纳米脂质体是指粒径小于 100 nm 的脂质体结构。在稳定性、吸收和体内分布等方面具有纳米粒子的特殊效应, 可以携带亲水性、疏水性、两性药物及易氧化药物, 直接输送至靶组织发挥药效作用, 提高药物稳定性及生物利用度。此外, 用卵磷脂: 胆固醇: 硬脂酰胺: 吐温-20 $(9.0 : 1.0 : 1.0 : 0.5)$ 制备的 Sly 脂质体, 能有效提高生物利用度。

2.1 固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN) 20 世纪 90 年代初兴起的 SLN 克服了纳米乳剂、纳米脂质体药物易泄漏等缺点, 且制备方法简单, 适于工业化生产, 已成为国内外的研究热点之一。目前制备 SLN 的方法有高压乳匀法、高速剪切乳化法、溶剂乳化法、薄膜超声分散法、微乳法、乳化超声分散法、溶剂挥发法等。其中, 高压匀质法又分为热融-匀质法、冷却-匀质法, 高压匀质法方法简单, 易工业化生产, 因此国外研究报道较多。

Sly SLN 可用冷均质技术制备, 主要影响因素有药物和 Compritol 888 ATO 的比例, 乳化剂用量和均质压力等。Raffa 等^[14]将条件优选后制得 Sly-SLNs 平均粒径 190.9 nm, 包封率 95.9%, 载药量 8.6%。2012 年于莲等^[15]以单硬脂酸甘油酯为载体材料, 采用乳化超声分散法制备 Sly-SLN, 所得 Sly-SLN 为类球形的实体粒子, 平均粒径为 150.6 nm, 平均包封率 85.3%, 具有明显的缓释作用。

2.2 纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)

2013 年, Jia 等^[16]用高温蒸发低温固化乳化蒸发法制备 Sly-NLC, 平均粒径 232.1 nm, Zeta 电位 20.7 mV。以新西兰家兔和昆明种小鼠为实验动物, 结果显示, 与 Sly 溶液相比, Sly-NLC 药时曲线面积更大, 具有潜在的缓释和靶向效应。

2.3 前体脂质体(proliposome) 前体脂质体是指将脂质吸附于极细的水溶性载体上, 如粉末氯化钠、山梨醇或其他聚合糖类, 以增加脂质分散的表面积, 当这种“前体脂质体”与水接触时, 脂质溶胀而载体迅速溶解, 在水相中形成脂质体混悬液。通过这种方式可以解决普通脂质体的聚集、沉降、融合、渗漏和高温灭菌等稳定性问题。有研究者选择采用薄膜载体沉积法制备 Sly 前体脂质体, 包封率可达 90% 以上, 平均粒径为 238.8 nm, 稳定性较好; 药代动力学研究表明 Sly 前脂质体在体内吸

收较快, 生物利用度较高。此外, 该项工艺简单, 且便于工业化生产。2011 年 Chu 等^[17]在吡啶存在下氧化合成脱氢水飞蓟素, 采用薄膜分散冷冻干燥的方法制备其前体脂质体, 获得的前体脂质体经蒸馏水分散后测得平均粒径为 7~50 nm, 包封率为 81.59%, 在 pH 1.2 的介质中释放缓慢, 而在 pH 6.8 的介质中 12 h 累积释放达 86.41%, 与混悬液对照, 家兔口服前体脂质体相对生物利用度为 228.85%。

2.4 聚乙二醇修饰的水飞蓟素脂质体(SM-PL) 张勇等^[18]采用改进的薄膜分散法制备 SM-PL, 最佳处方为大豆磷脂: 胆固醇: PEG 硬脂酸单酯(PEG-MS): Sly $(20 : 4 : 8 : 0.9 : 1.0, \omega : \omega)$, SM-PL 平均粒径为 100.9 nm, 包封率为 91.2%, PEG-MS 的加入能明显减小脂质体的粒径, 提高脂质体的包封率。张勇等^[18]拟进行 SM-PL 和 SM-PL 体内动力学研究, 证明 Sly 修饰脂质体具有长循环作用, 拟合成半乳糖修饰 PEG-MS 载体, 期望开发的 Sly 修饰脂质体注射剂能达到肝实质细胞靶向作用。

2.5 肝靶向脂质体 何军^[19]选用冷压-匀质法以山榆酸甘油酯(Compritol888, ATO)为载体材料, 制备 Sly-SLN。优选处方为 Sly 与 ATO 质量比为 10%, 乳化剂用量为 4%, poloxamer155 占 poloxamer188 和大豆磷脂总量的比例为 50%, 乳匀压力为 65 MPa。Sly-SLN 冻干剂经大鼠口服后, 其相对生物利用度为利肝隆的 310%, Sly 片剂(益肝灵片)的 459%, Sly-SLN 冻干剂在 Beagle 犬体内的初步药动学结果表明 Sly-SLN 的相对生物利用度为 Sly 片剂的 190%。同时, 给小鼠口服、静脉注射 Sly-SLN 冻干剂后, 统计学结果均显示了良好的肝靶向性^[19]。2013 年 Elmowafy 等^[20]用少量的 β -谷甾醇-D-葡萄糖苷(sitog)作为肝靶向部分, 由氢化大豆磷脂酰胆碱和胆固醇制备 SM-PL, 结果显示, 含 sitog 脂质体具有肝靶向性, 此法有望成为 Sly 肝靶向纳米传递系统。

3 讨论

纳米技术显著改善了传统 Sly 制剂生物利用度低和有效性差的问题, 但纳米产品具有比表面积大、表面可修饰和粒径可调节性的特点, 同时亦存在一些纳米技术的常见问题, 纳米工艺影响因素多而错综复杂, 可重复性差, 对环境要求及成本较高; 与其他制剂相比纳米载药量仍较低, 并且在储存过程中存在不稳定性, 冻干品的复溶再分散性、物理稳定性及安全性也有待进一步研究。实际上, 很少有研究真正评价工艺及产品稳定性并且提供数据。众多因素制约纳米制剂产业化进展, Sly 纳米制剂的开发前景广阔但任重道远, 笔者在进行载药纳米粒处方工艺优选基础上拟对比研究其体内动力学, 证明不同处方工艺的载药纳米粒在药动药效学方面的差异, 拟开发 Sly 肠溶制剂以能达到缓释和肝实质细胞靶向作用。

参考文献

- [1] Fallahzadeh MK, Dormanesh B, Sagheb MM, et al. Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(6): 896-903.
- [2] Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin[J]. Altern Med Rev, 2011, 16(3): 239-249.
- [3] Seigneuric R, Markey L, Nuyten DS, et al. From nanotechnology to nanomedicine: applications to cancer research[J]. Curr Mol Med, 2010, 10(7): 640-652.
- [4] Yang RS, Chang LW, Yang CS, et al. Pharmacokinetics and Physiologically-Based pharmacokinetic modeling of

- nanoparticles[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10(12): 8482-8490.
- [5] Gohulkumar M, Gurushankar K, Rajendra Prasad N, et al. Enhanced cytotoxicity and apoptosis-induced anticancer effect of silibinin-loaded nanoparticles in oral carcinoma (KB) cells[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014(41):274-282.
- [6] El-Sherbiny IM, Abdel-Mogib M, Dawidar AAM, et al. Biodegradable pH-responsive alginate-poly(lactic-co-glycolic acid) nano/microhydrogel matrices for oral delivery of silymarin[J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 83(3): 1345-1354.
- [7] Cao X, Deng W, Fu M, et al. Seventy-two-hour release formulation of the poorly soluble drug silybin based on porous silica nanoparticles: in vitro release kinetics and in vitro/in vivo correlations in beagle dogs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(1/2): 64-71.
- [8] Cao X, Fu M, Wang L, et al. Oral bioavailability of silymarin formulated as a novel 3-day delivery system based on porous silica nanoparticles[J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(6): 2104-2112.
- [9] Yang KY, Hwang du H, Yousaf AM, et al. Silymarin-loaded solid nanoparticles provide excellent hepatic protection: physicochemical characterization and in vivo evaluation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013(8): 3333-3343.
- [10] Pooja D, Babu Bikkina DJ, Kulhari H, et al. Fabrication, characterization and bioevaluation of silibinin loaded chitosan nanoparticles[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69(8): 267-273.
- [11] Snima KS, Arunkumar P, Jayakumar R, et al. Silymarin encapsulated poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: a prospective candidate for prostate cancer therapy[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(4): 559-570.
- [12] Kabir N, Ali H, Ateeq M, et al. Silymarin coated gold nanoparticles ameliorates CCl₄-induced hepatic injury and cirrhosis through down regulation of hepatic stellate cells and attenuation of Kupffer cells[J]. *RSC*, 2014(4): 9012-9020.
- [13] Guhagarkar SA, Shah D, Patel MD, et al. Polyethylene sebacate-silymarin nanoparticles with enhanced hepatoprotective activity[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(6): 4090-4093.
- [14] Raffa V, Vittorio O, Riggio C, et al. Progress in nanotechnology for healthcare[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2010, 19(3): 127-135.
- [15] 于莲, 刘思佳, 杜妍, 等. 水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备及体外释放研究[J]. *北方园艺*, 2012, 36(19): 175-178.
- [16] Jia L, Zhang D, Li Z, et al. Nanostructured lipid carriers for parenteral delivery of silybin: Biodistribution and pharmacokinetic studies[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2010, 80(2): 213-218.
- [17] Chu C, Tong SS, Xu Y, et al. Proliposomes for oral delivery of dehydrosilymarin: preparation and evaluation in vitro and in vivo[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(7): 973-980.
- [18] 张勇, 李娟, 肖波, 等. PEG 修饰水飞蓟素脂质体的制备及体外释放研究[J]. *药学与临床研究*, 2010, 18(3): 239-242, 246.
- [19] 何军. 水飞蓟素固体脂质纳米粒的制备及其口服生物利用度、肝靶向性的研究[D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [20] Elmowafy M, Viitala T, Ibrahim HM, et al. Silymarin loaded liposomes for hepatic targeting: in vitro evaluation and HepG2 drug uptake[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(2): 161-171.

(收稿日期: 2016-04-27 修回日期: 2016-07-15)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.042

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的治疗研究进展

黄斌, 杨增荣, 黄毅, 吕江华 综述, 何元兵[△] 审校
(新疆医科大学第一附属医院呼吸一科, 乌鲁木齐 830054)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 持续正压通气; 上气道刺激; N-乙酰半胱氨酸

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4300-04

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是临床常见的睡眠呼吸疾病, 以睡眠中间断通气量减低和呼吸暂停, 伴或不伴打鼾为主要特征, 这种间断呼吸暂停或通气量减低造成睡眠过程中反复发生的与缺血/再灌注损伤机制相似的间歇性低氧, 引发全身氧化应激反应、炎症反应及交感神经兴奋性持续增强, 导致多系统、多器官损伤, 出现诸多并发症, 如高血压、心脑血管病、肺动脉高压及肺心病、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病、食管反流、性功能障碍、肾脏损伤、认知障碍等^[1]。动物实验及临床流行病学研究证实该病还可促进肿瘤的发生与发展^[2]。OSAHS 已成为引起全球广泛关注的重要公共卫生问题。近年来, 国内外

在 OSAHS 的治疗研究方面取得了一些进展, 现综述如下。

1 持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)

现有的循证医学证据表明, CPAP 是治疗 OSAHS 的最佳选择和最有效措施。国内外的相关研究证实 CPAP 不仅能减轻或消除睡眠呼吸暂停, 更为重要的是长期 CPAP 治疗还可以降低与 OSAHS 相关的系统性损伤, 改善 OSAHS 患者的预后。这些作用主要体现在以下方面: (1) CPAP 可降低与心脑血管并发症相关的血压升高及代谢异常。Sharma 等^[3]进行的一项随机、双盲、安慰剂对照临床研究, 把 86 例明确诊断为 OSAHS 的患者随机分为两组, 分别进行为期 3 个月的 CPAP 和虚拟 CPAP 治疗, 对比两组患者治疗前后的血压、空腹血